

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

**0 058 867
A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21)

Anmeldenummer: 82100904.0

(51)

Int. Cl.³: **A 61 F 1/00, A 61 K 9/20,
A 61 L 15/06**

(22)

Anmeldetag: 09.02.82

(30)

Priorität: 20.02.81 DE 3106445
03.07.81 DE 3126273
20.08.81 DE 3133015
20.08.81 DE 3133016

(71)

Anmelder: mundipharma GmbH, Mundipharma
Strasse 2, D-6250 Limburg (Lahn) 1 (DE)

(43)

Veröffentlichungstag der Anmeldung: 01.09.82
Patentblatt 82/35

(72)

Erfinder: Eltenmüller, Jürgen, Dr., Römerstrasse 27,
D-5024 Brauweiler (DE)
Erfinder: Rackur, Helmut, Dr., Veilchenstrasse 80,
D-7537 Remchingen/Singen (DE)
Erfinder: Wimmer, Walter, Blumenröderstrasse 68,
D-6250 Limburg/Lahn (DE)
Erfinder: Weiss, Marija, Dr., Mundipharma Strasse 2,
D-6250 Limburg/Lahn (DE)

(84)

Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH FR GB IT LI NL SE

(74)

Vertreter: Richter, Joachim, Dipl.-Ing. et al,
Patentanwälte Richter u. Werdermann Neuer Wall 10,
D-2000 Hamburg 36 (DE)

(54)

Verfahren zur Herstellung einer Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen oder zur Fixierung von Knochenbruchstücken nach Frakturen und hiernach hergestellter Trikalziumphosphat-Keramikformkörper.

(57)

Verfahren zur Herstellung einer Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen oder zur Fixierung von Knochenbruchstücken nach Frakturen und hiernach hergestellter Trikalziumphosphat-Keramikformkörper.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen oder zur Fixierung von Knochenbruchstücken nach Frakturen und hiernach hergestellter Trikalziumphosphat-Keramikformkörper mit einer Mikro- oder Makroporosität für eine erhöhte Aufnahme eines Wirkstoffes, wie Antiseptikum, Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid und mit einer Außenbeschichtung für eine Langzeitfreigabe des Wirkstoffes.

EP 0 058 867 A1

Verfahren zur Herstellung einer Trikalziumphosphat-Knochen-
keramik zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere
zur Auffüllung von Hohlräumen oder zur Fixierung von Kno-
chenbruchstücken nach Frakturen und hiernach hergestellter
5 Trikalziumphosphat-Keramikformkörper.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung
einer Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung
als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von
Hohlräumen oder zur Fixierung von Knochenbruchstücken
10 nach Frakturen und auf einen hiernach hergestellten Trikal-
ziumphosphat-Keramik-Formkörper.

Knochenimplantate aus Trikalzium-Keramik als Knochen-
ersatz, kombiniert mit Antibiotika als Medikament-Depot
vor Ort sind bekannt (Bild der Wissenschaft 10, 1979,
15 115, 126).

Zum Einzementieren von Implantaten, zur Verankerung von
Gelenk-Endoprothesen od. dgl. sind Knochenzemente in ver-
schiedenen Zusammensetzungen bekannt geworden. Derartige
Knochenzemente werden beispielsweise durch Vermischen von
20 Vorprodukten aus pulverförmigen Methylmethacrylat-Homo-
oder -Copolymerisaten, geeigneten flüssigen Monomeren,
meist Methylmethacrylat, einem Katalysator-System und
gegebenenfalls Röntgenkontrastmitteln zum Erkennen des
Zementes im Körper zunächst in Form eines plastischen
25 Teigs erhalten, der dann in den Körper eingebracht wird
und durch Polymerisation des Monomers aushärtet.

Nach der DE-AS. 22 29 702 ist ein Knochenzement aus
Polymethylmethacrylat und einem Monomer-Gemisch aus
Methylmethacrylat und Methacrylsäureestern höherer Alko-
30 hole und einem aus Dibenzoylperoxid und Dimethyl-p-toluidin

bestehenden Katalysator-System bekannt.

Es ist ferner bekannt, dem Knochenzement Antibiotika zur Prophylaxe von Infektionen an der Grenzfläche zwischen Knochenzement und Knochen zuzusetzen. Nach der DE-OS 5 20 22 117 werden einem derartigen Knochenzement als Antibiotika Penicillin, Gentamicin und Tetracyclin zugegeben. Aus dem dann ausgehärteten Knochenzement wird das Antibiotikum zunächst in relativ hoher, seine bakterizide bzw. bakteriostatische Wirkung sicherstellender Konzentration freigesetzt. Danach tritt ein Abfall der Konzentration 10 ein, wobei letztlich eine niedrigere Freisetzungsquote über einen längeren Zeitraum verhältnismäßig konstant bleibt. Auch wenn dann noch eine gewisse Langzeit- bzw. Depotwirkung gegeben ist, so ist doch die wirksame Antibiotika-Konzentration sehr gering. Durch Zugabe größerer 15 Mengen an Antibiotika wird wohl eine Erhöhung der wirksamen Konzentration erreicht, die jedoch nur begrenzt bestehen bleibt, da durch einen erhöhten Antibiotika-Zusatz die mechanische Festigkeit des ausgehärteten Knochenzements ungünstig beeinflusst wird. 20

Nach der DE-PS 25 11 122 ist ein Vorprodukt für die Zubereitung von Knochenzement bekannt, das nebeneiner Gentamicinverbindung entweder pulverförmige Copolymerisate aus Methylmethacrylat und Methylacrylat oder monomeres Methylmethacrylat als Hauptbestandteil aufweist 25 und Gentamicin-Hydrochlorid und/oder Gentamicin-Hydrobromid oder ein Gemisch von Gentamicin-Sulfat mit Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natriumbromid und/oder Kaliumbromid enthält, wodurch ein Vorprodukt zur Zubereitung 30 von Knochenzement erhalten wird, aus dem wohl das Antibiotikum in höherer Konzentration freigesetzt wird, jedoch bleibt die Wirksamkeit der Antibiotika nicht über einen langen Zeitraum erhalten.

Hier will die Erfindung Abhilfe schaffen. Die Erfindung 35 löst die Aufgabe, eine Triäthylziumphosphat-Knochenkeramik

zu schaffen, bei der ein zugesetzter Wirkstoff, insbesondere ein Antiseptikum oder Chemotherapeutikum oder Breitbandmikro-
biozid so freigegeben wird, daß ein Schutz über einen längeren Zeitraum erhalten wird, d.h., daß die Wirksamkeit des
5 Wirkstoffes über einen langen Zeitraum erhalten bleibt.
Darüber hinaus soll eine bessere Resorption der Keramik durch das Knochengewebe erreicht und der Knochenaufbau angeregt werden.

10 Zur Lösung dieser Aufgabe sieht die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen oder zur Fixierung von Knochenbruchstücken nach Frakturen, vor, das darin besteht, daß dem Keramik-
15 ausgangsmaterial vor dem Brennvorgang anorganische und/oder organische mikro- oder makroporenbildende Substanzen, wie Wasserstoffperoxid, Zucker, Ammoniumbicarbonat und/oder Ammoniumcarbaminat, Kalziumhydrogenphosphat u.dgl., zur
Ausbildung einer Keramik mit definierter Porengröße zugegeben, hierauf nach dem Brennvorgang des vorher geformten
20 Keramik-Formkörpers dieser mit einem Wirkstoff, wie einem Desinfektionsmittel, einem Antiseptikum, einem Chemotherapeutikum oder einem Breitbandmikrobiozid, wie Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung bzw. -Komplex imprägniert und anschließend zur Erzielung einer verzögerten Freigabe
25 des Wirkstoffes zu einer vorgegebenen Freisetzungszeit mit einem Polymer in unterschiedlichen, genau auf die vorgegebene Freisetzungszeit abgestimmten Schichtdicken überzogen wird.

Die durch die Erfindung erreichten Vorteile sind im wesentlichen darin zu sehen, daß eine Knochenkeramik aus Tri-
30 kalziumphosphat mit definierter Makro- oder Mikroporengröße erhalten wird, bei der die Porengröße durch Zugabe anorganischer und/oder organischer porenbildender Substanzen bestimmt und erreicht wird. Im wesentlichen können
35 hier als porenbildende Substanzen alle diejenigen Substanzen zur Anwendung, die vor und während des Brennvorganges die

die Makroporösität und Mikroporösität der Keramik bewirken, jedoch rückstandsfrei sich gleichzeitig im Knochenzement zersetzen. Nachdem die Keramik mit der entsprechenden Porengröße versehen ist, wird die Keramik mit einem Wirkstoff, wie einem Chemotherapeutikum, z.B. Penicillin, Cycloserin, Bacitracin, Nystatin, Amphotericin, Gentamicin, Novobiocin, Erythromycin, Momycin, Streptomycin, oder einem Chemotherapeutikum, z.B. Sulfonamid, oder einem Breitbandmikrobiozid, wie Polyvinylpyrrolidon-Jod in Form einer Lösung, imprägniert und anschließend zur Erzielung einer verzögerten Freigabe des Wirkstoffes mit einem Polymer überzogen. Zur Erreichung unterschiedlicher Freisetzungzeiten wird das Polymer in unterschiedlichen, genau definierten Schichtdicken aufgebracht. Für den Überzug werden beispielsweise als Material Polymere, Methacrylate, Substanzen aus Zellulosebasis, Polydextran, biologisch abbaubare Überzüge und auflösbare Überzüge verwandt.

Die auf diese Weise gewonnene überzogene Keramik wird als Knochenimplantat vorwiegend zur Auffüllung von Hohlräumen verwendet. Dabei verhindert der nach Auflösung des Überzuges freigesetzte Wirkstoff, wie Antiseptikum oder Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid, mögliche postoperative Infektionen. Da das Antiseptikum oder das Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid in ungefähr zwei Tagen vollständig aus der Keramik freigesetzt wird, jedoch ein Schutz über einen wesentlichen längeren Zeitraum erforderlich ist, sind unterschiedliche Schichtdicken bei den Überzügen vorgesehen, um damit einen zeitlich genau abgestuften Beginn der Freisetzung des Antiseptikums oder des Chemotherapeutikums oder des Breitbandmikrobiozids zu erzielen. Die Keramik selbst wird nach einer gewissen Zeit vollständig vom Knochengewebe absorbiert.

Der Überzug kann auch in Form von mehreren Lagen auf dem Keramik-Formkörper aufgebracht sein, wobei die Möglichkeit besteht, die einzelnen Schichten ebenfalls mit

einem Wirkstoff, wie einem Antiseptikum oder einem Chemotherapeutikum oder einem Breitbandmikrobiozid, zu imprägnieren, wobei dann die Dicke der einzelnen Überzugsschichten die jeweils einzelnen Freisetzungzeiten für das
5 Antiseptikum oder das Chemotherapeutikum oder das Breitbandmikrobiozid bestimmen.

Als Porenbildner können alle anorganischen oder organischen Substanzen Verwendung finden, die sich beim Brennvorgang in NH_3 , CO_2 und H_2O umsetzen, und es dabei somit zu einer
10 Porenbildung kommt. Als porenbildende Substanzen können beispielsweise Wasserstoffperoxid, Zucker, Ammoniumbicarbonat oder Ammoniumcarbaminat oder "Hirschhornsalz", welches aus Ammoniumbicarbonat und Ammoniumcarbaminat besteht, Ammoniumcarbonat, Kalziumhydrogenphosphat u.dgl. Verwendung
15 finden.

Die erfindungsgemäßen Materialien für Knochenimplantate aus Trikalziumphosphat-Keramik werden vorzugsweise aus einem entsprechenden Trikalziumphosphatpulver und den Zusätzen zur Steuerung der Mikro- und Makroporösität homogen ver-
20 mischt und dann verformt. Vorzugsweise werden Mengen von 1% bis 3% an porenbildenden Substanzen beigemischt, wodurch es zur Ausbildung der größeren und kleineren Poren kommt. Das Trikalziumphosphatpulver kann mit den Zusätzen granuliert werden. Auch besteht die Möglichkeit,
25 das Trikalziumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen nach dem Schlickergußverfahren zu verformen. Nach der Verformung erfolgt dann das Brennen bei Temperaturen um 1000°C , wobei auch darunterliegende und darüberliegende Temperaturen zur Anwendung kommen können.

30 Außerdem kann dem Trikalziumphosphat vor dem Brennvorgang ein bestimmter Anteil an einer Fluoridverbindung, zum Beispiel Kalziumfluorid, zugesetzt werden. Dieses dient zur besseren Resorption der Keramik durch das Knochengewebe sowie der Anregung des Knochenaufbaus. Das Kalziumfluorid
35 unterbricht die kristalline Struktur des Trikalziumphosphat-

tes, wodurch eine schnellere Resorption der Keramik erreicht wird. Die so hergestellte Knochenkeramik wird mit dem Wirkstoff, wie Desinfektionsmittel, Antiseptikum, Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid, wie Poly-
5 vinylpyrrolidon-Jod-Lösung bzw. -Komplex zur Verhinderung von Infektionen nach dem operativen Einbringen der Keramik-Formkörper in Knochenhöhlräume imprägniert. Anstelle des Kalziumfluorids können auch zur Erhöhung der Resorption der Keramik durch das Knochengewebe andere Fluoridver-
10 bindungen zur Anwendung gelangen. Vorzugsweise kommen Fluoridverbindungen mit Elementen der Alkalimetall- und der Erdalkalimetallgruppe, wie CaF_2 , NaF und MgF_2 od.dgl. in Frage. Im wesentlichen sollten hier immer Fluoridverbindungen mit Elementen zur Anwendung gelangen, die
15 auch im Knochengewebe vorzufinden sind.

Weitere vorteilhafte Ausführungen gehen aus den Unter-
ansprüchen hervor.

Insbesondere die Verwendung von Polyvinylpyrrolidon-Jod-
Lösung bzw. -Komplex, nach der z.B. 1 g 10% verfügbares
20 Jod enthält, hat sich als besonders vorteilhaft bei derartigen Trikalziumphosphat-Keramik-Formkörpern erwiesen, da hier die hohe Wirksamkeit des Polyvinylpyrrolidon-Jods voll zur Wirkung kommt. Polyvinylpyrrolidon-Jod mit den verschiedensten Molekulargewichten kann ebenfalls verwendet
25 werden.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele
erläutert:

Beispiel 1:

Handelsübliches Trikalziumphosphat mit einer Korngröße
30 von etwa 1 bis 2 μ wird durch Zusatz von Wasser und einem entsprechenden Porenbildner auf einem Tellergranuliergerät granuliert. Soweit Resorptionsbeschleuniger hinzugegeben werden sollen, wird dem Ausgangsmaterial ein ent-

sprechender Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. Kalziumfluorid zugegeben. Die erhaltenen Granulen sind stabil genug, um vermittels Sieben in Fraktionen verschiedener Größe aufgetrennt zu werden. Das fertige Granulat wird
5 anschließend gebrannt. Die Brenndauer beträgt etwa 1 Stunde bei einer Temperatur von etwa 1000°C, wobei diese Temperatur auch niedriger oder höher gewählt sein kann. Die erhaltenen Granulate wiesen eine ausreichende mechanische Festigkeit auf und sind in der Lage, ausreichende Mengen
10 eines Wirkstoffes, wie Desinfektionsmittel, Antiseptikum, Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid, wie Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung bzw. -Komplex, aufzunehmen.

Beispiel 2:

Ein gemäß Beispiel 1 gewonnenes Granulat wird mit einer
15 Lösung eines entsprechenden Wirkstoffes, wie Desinfektionsmittel, Antiseptikum, Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid, wie Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung bzw. -Komplex, imprägniert und anschließend getrocknet. Bei einer entsprechenden Porösität ist das Granulat in der Lage,
20 einen Gehalt an Wirkstofftrockensubstanz bis zu 45% des Keramikausgangsgewichtes aufzunehmen.

Beispiel 3:

Ein gemäß Beispiel 1 und 2 hergestelltes, mit einem Wirkstoff, wie Desinfektionsmittel, Antiseptikum, Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid, wie Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung bzw. -Komplex, imprägniertes Granulat wird
25 anschließend in an sich bekannter Weise dragiert und mit einer oder mehreren Schichten aus einem Polymer-Überzug versehen, wobei jede Überzugsschicht eine genau definierte Schicht-
30 dicke zur Freigabe des Wirkstoffes aufweist.

Beispiel 4:

Handelsübliches Trikalziumphosphat mit einer Korngröße von etwa 1 bis 2 μ wird durch Zusatz einer geeigneten Granulierflüssigkeit und eines entsprechenden Porenbildners sowie einer resorptionsfördernden Substanz, z.B.
35

Kalziumfluorid, nach einem aus der Pharmazeutik bekannten Granuliertverfahren, z.B. Wirbelschicht-Sprühgranulation granuliert. Das erhaltene getrocknete Granulat wird auf einer geeigneten Tablettiermaschine zu Tablettenform-
5 lingen verpreßt. Die fertigen Tabletten werden anschließend gebrannt. Die Brenndauer beträgt etwa eine Stunde bei einer Temperatur von etwa 1000°C, wobei diese Temperatur auch niedriger oder höher gewählt werden kann. Durch die Wahl der Brenntemperatur kann die mechanische Festigkeit der
10 Tabletten bestimmt werden. Die gebrannten Tabletten sind in der Lage, ausreichende Mengen des Wirkstoffes, wie Desinfektionsmittel, Antiseptikum, Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid, wie Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung bzw. -Komplex aufzunehmen.

15 Beispiel 5:

Die gemäß Beispiel 4 gewonnenen Tabletten werden mit einer Lösung eines entsprechenden Wirkstoffes, wie Antiseptikum oder Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid, imprägniert und anschließend getrocknet. Bei einer ent-
20 sprechenden Porösität sind die Tabletten in der Lage, einen Gehalt an Wirkstofftrockensubstanz bis 45% des Keramikausgangsgewichtes aufzunehmen.

Beispiel 6:

Die gemäß Beispiel 4 und 5 hergestellten und mit einem
25 Wirkstoff, wie Antiseptikum oder Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid, imprägnierten Tabletten werden anschließend in an sich bekannter Weise dragiert und mit einer oder mehreren Schichten aus einem Polymerüberzug versehen, wobei jede Überzugsschicht eine genau definierte
30 Schichtdicke zur Freigabe des Antiseptikums oder Chemotherapeutikums oder Breitbandmikrobiozids aufweist.

Beispiel 7:

Handelsübliches Trikalziumphosphat mit einer Korngröße von etwa 1 bis 2 μ wird mit einem entsprechenden Poren-
35 bildner sowie einer resorptionsfördernden Substanz, wie

z.B. Kalziumfluorid, vermischt und durch Zusatz einer geeigneten Flüssigkeit angeteigt. Diese Materialmischung wird in Formen beliebiger Größe eingebracht und anschließend gebrannt. Die Brenndauer beträgt etwa eine Stunde bei einer Temperatur von etwa 1000°C, wobei diese Temperatur auch niedriger oder höher gewählt werden kann. Durch die Wahl der Brenntemperatur kann die mechanische Festigkeit der Formstücke bestimmt werden. Diese Formstücke sind in der Lage, ausreichende Mengen eines Wirkstoffes, wie Desinfektionsmittel, Antiseptikum, Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid, wie Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung bzw. -Komplex, aufzunehmen.

Beispiel 8:

Die gemäß Beispiel 7 gewonnenen Formkörper werden mit dem Wirkstoff, wie Antiseptikum oder Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid, imprägniert und anschließend getrocknet. Bei einer entsprechenden Porösität sind die Formstücke in der Lage, einen Gehalt an Wirkstofftrockensubstanz bis 45% des Keramikausgangsgewichtes aufzunehmen.

Beispiel 9:

Als Breitbandmikrobiozid wird z.B. eine Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung bzw. Komplex verwendet, bei der 1 g etwa 10% verfügbares Jod enthält. Auch Polyvinylpyrrolidon-Jod mit den verschiedensten Molekulargewichten kann zur Anwendung gelangen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Trikalziumphosphat-Knochenkeramik zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen oder zur Fixierung von Knochenbruchstücken nach Frakturen, dadurch gekennzeichnet, daß dem Keramikausgangsmaterial vor dem Brennvorgang anorganische und/oder organische mikro- oder makroporenbildende Substanzen, wie Wasserstoffperoxid, Zucker, Ammoniumbicarbonat und/oder Ammoniumcarbammat, Kalziumhydrogenphosphat u.dgl., zur Ausbildung einer Keramik mit definierter Porengröße zugegeben, hierauf nach dem Brennvorgang des vorher geformten Keramik-Formkörpers dieser mit einem Wirkstoff, wie einem Desinfektionsmittel, einem Antiseptikum, einem Chemotherapeutikum oder einem Breitbandmikrobiozid, wie Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung bzw. -Komplex, imprägniert und anschließend zur Erzielung einer verzögerten Freigabe des Wirkstoffes zu einer vorgegebenen Freisetzungszeit mit einem Polymer in unterschiedlichen, genau auf die vorgegebene Freisetzungszeit abgestimmten Schichtdicken überzogen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß dem Keramikausgangsmaterial 1%, 2% bzw. 3% Wasserstoffperoxid zugegeben wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß für den Überzug des Keramik-Formkörpers Polytexttran verwendet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß dem Trikalziumphosphat vor dem Brennvorgang eine Fluoridverbindung mit Elementen der Alkalimetall- und/oder der Erdalkalimetallgruppe, wie CaF_2 , NaF , MgF_2 od. dgl. zugesetzt wird.

5. Trikalziumphosphat-Keramik-Formkörper zur Verwendung als Knochenimplantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen oder zur Fixierung von Knochenbruchstücken nach Frakturen hergestellt nach Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der eine definierte Porengröße aufweisende und mit einem Wirkstoff, wie Desinfektionsmittel, Antiseptikum, Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid, wie Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung bzw. -Komplex, imprägnierte Keramik-Formkörper mit einem Polymer genau definierter Schichtdicke zur Freigabe des Wirkstoffes zu einer vorgegebenen Freisetzungszeit überzogen ist.
6. Trikalziumphosphat-Keramik-Formkörper nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der eine definierte Porengröße aufweisende und mit einem Wirkstoff, wie Desinfektionsmittel, Antiseptikum, Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid, wie Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung bzw. -Komplex, imprägnierte Keramik-Formkörper mit mehreren Schichten eines Überzuges aus einem Polymer versehen ist, wobei jede Überzugsschicht eine genau definierte Schichtdicke zur Freigabe des Wirkstoffes in einer vorgegebenen Freisetzungszeit aufweist.
7. Trikalziumphosphat-Keramik-Formkörper nach Anspruch 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Trikalziumphosphat-Keramik-Formkörper eine Fluoridverbindung mit Elementen der Alkalimetall- und/oder der Erdalkalimetallgruppe, wie CaF_2 , NaF , MgF_2 od.dgl. enthält.
8. Trikalziumphosphat-Keramik-Formkörper nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Breitbandmikrobiozid bzw. Antiseptikum z.B. eine Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung verwendet wird.
9. Trikalziumphosphat-Keramik-Formkörper nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Chemotherapeutikum bzw. Antibiotikum Penicillin, Cycloserin, Bacitracin, Nystatin, Amphotericin, Gentamicin,

Novobiocin, Erythromycin, Momycin, Streptomycin verwendet wird.

10. Trikalziumphosphat-Keramik-Formkörper nach einem der vor-
angegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als
5 Chemotherapeutikum Sulfonamide verwendet werden.
11. Verwendung eines eine definierte Porengröße aufweisenden
und mit einem Wirkstoff, wie Desinfektionsmittel, Anti-
septikum, Chemotherapeutikum oder Breitbandmikrobiozid,
wie Polyvinylpyrrolidon-Jod-Lösung bzw. -Komplex, im-
10 prägnierten Trikalzium-Knochenkeramik-Formkörpers mit
einem in unterschiedlichen, genau definierten Schicht-
dicken aufgetragenen Polymer zur Verwendung als Knochen-
implantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen
mit einer durch die Schichtdicke des Polymer-Überzuges
15 genau vorgegebenen Freisetzungzeit für den Wirkstoff.
12. Verwendung nach Anspruch 10 eines eine definierte Po-
rengröße aufweisenden und mit einem Wirkstoff, wie Des-
infektionsmittel, Antiseptikum, Chemotherapeutikum oder
Breitbandmikrobiozid, wie Polyvinylpyrrolidon-Jod-
20 Lösung bzw. -Komplex, imprägnierten und mit einer
Fluoridverbindung der Elemente der Alkalimetall- und/oder
der Erdalkalimetallgruppe, wie CaF_2 , NaF , MgF_2 od.dgl.
versehene Trikalzium-Knochenkeramik-Formkörpers mit
einem in unterschiedlichen, genau definierten Schicht-
25 dicken aufgetragenen Polymer zur Verwendung als Knochen-
implantat, insbesondere zur Auffüllung von Hohlräumen oder
zur Fixierung von Knochenbruchstücken nach Frakturen mit
einer durch die Schichtdicke des Polymer-Überzugs genau
vorgegebenen Freisetzungzeit für den Wirkstoff.

0058867



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 82 10 0904.0

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
Y	EP - A1 - 0 003 979 (BATTELLE-INSTITUT e.V.) * Ansprüche 1, 7, 10; Seite 3, Zeilen 19 bis 26; Beispiel 1 *	1,2	A 61 F 1/00 A 61 K 9/20 A 61 L 15/06
A	* Seite 4, Zeile 26 bis Seite 5, Zeile 4; Beispiel 4 *	5,9	
Y	PHILIPS TECHNISCHE RUNDSCHAU, Band 37 Nr. 9/10, 1977/78, Eindhoven J.G.J. PEELEN et al. "Gesinterter Hydroxylapatit als Biokeramik" Seiten 255 bis 257 * Seite 256, Zeilen 29 bis 59; Bild 1 *	1,2	
A	DE - A1 - 2 725 665 (ASAHI KOGAKU KOGYO K.K.) * Anspruch 1 *	1,4,7, 12	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.) A 61 F 1/00 A 61 K 9/00 A 61 K 31/00 A 61 K 47/00 A 61 L 15/00 A 61 M 31/00
A	DE - A1 - 2 756 256 (H. SCHEICHER) * Ansprüche 1, 3 bis 6 *	1,3-5, 7,9-12	
	./...		KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Berlin	14-04-1982	BERTRAM	

0058867



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 82 10 0904.0

- Seite 2 -

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	HAGERS "Handbuch der pharmazeuti- schen Praxis", 4. Ausgabe, Band 7 "Arzneiformen und Hilfsstoffe" Teil A "Arzneiformen" 1971, SPRINGER-VERLAG, Berlin, Heidelberg, New York Seiten 732 bis 735, 760 bis 762 * Seite 734, Zeilen 42 bis 45; Seite 761, Zeilen 45 bis 49 * -----		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)

THIS PAGE BLANK (USPTO)